

RESOURCE FROM:

**STRATEGIC PLANNING AND SITUATION ASSESSMENT  
FOR CERVICAL CANCER PREVENTION:  
PRACTICAL EXPERIENCE FROM PATH**

PUBLICATION TITLE

# Human Papillomavirus Vaccines: WHO Position Paper

PUBLISHER

World Health Organization

PUBLICATION DATE

2009

This document is available online at:

[www.who.org/HPV-strategic-planning.htm](http://www.who.org/HPV-strategic-planning.htm)



## Contents

- 117 Outbreak news
- Meningococcal disease, African meningitis belt
- 118 Human papillomavirus vaccines  
WHO position paper
- 131 WHO Strategic Advisory Group of Experts on immunization: request for nominations
- 132 WHO web sites on infectious diseases

## Sommaire

- 117 Le point sur les épidémies
- Méningococcie, ceinture de la méningite en Afrique
- 118 Vaccins anti-papillomavirus humain  
Note d'information de l'OMS
- 131 Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS sur la vaccination: appel aux nominations
- 132 Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

## ★ OUTBREAK NEWS

### Meningococcal disease, African meningitis belt

During the first 11 weeks of 2009 (1 January – 15 March), a total of 24 868 suspected cases of meningococcal disease, including 1513 deaths,<sup>1</sup> were reported to WHO by countries of the African meningitis belt. Of these cases, >85% occurred in one epidemic foci encompassing northern Nigeria and Niger and were characterized by the predominance of *Neisseria meningitidis* serogroup A.

#### Niger

From 1 January to 15 March, the Ministry of Health of Niger reported 4 513 suspected cases of meningococcal disease, including 169 deaths (case-fatality rate, 3.7%). By 25 March, 20 of Niger's 42 districts had crossed the alert or epidemic threshold. During the week starting on 30 March 2009, 1071 suspected cases including 30 deaths (case-fatality rate of 2.8%) have been reported, with 10 districts crossing the epidemic threshold and 10 the alert threshold.

Cerebrospinal fluid specimens tested by polymerase chain reaction and/or culture have confirmed the large predominance of *N. meningitidis* serogroup A.

#### Nigeria

From January 1 to March 15, the Ministry of Health of Nigeria reported 17 462 suspected cases of meningococcal disease, including 960 deaths (case-fatality-rate, 5.5%). In the past week alone, 4164 suspected cases including 171 deaths have been reported, with 66 local government areas crossing the epidemic threshold and 30 the alert threshold. Cases originate from 16 northern states; the states of North-East (Bauchi, Gombe and Yobe)

<sup>1</sup> Data for week 11 are for Burkina Faso, Niger and Nigeria only. However, other countries are reporting <50 cases a week to date.

## ★ LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

### Méningococcie, ceinture de la méningite en Afrique

Au cours des 11 premières semaines de 2009 (du 1<sup>er</sup> janvier au 15 mars), un total de 24 868 cas présumés de méningite, dont 1513 mortels, ont été notifiés à l'OMS par les pays de la ceinture de la méningite.<sup>1</sup> Parmi ces cas, >85% de ces cas se sont produits dans un seul foyer épidémique englobant le nord du Nigéria et le Niger et ils se caractérisent par une prédominance du sérotype A de *Neisseria meningitidis*.

#### Niger

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 15 mars 2009, le Ministère de la Santé du Niger a notifié 4513 cas présumés, dont 169 mortels (taux de létalité de 3,7%). Jusqu'à présent, 20 des 42 districts du Niger ont dépassé le seuil d'alerte ou le seuil épidémique. Rien qu'au cours de la semaine du 30 mars 2009, 1071 cas suspects, dont 30 mortels (taux de létalité de 2,8%) ont été signalés, avec 10 districts dépassant le seuil épidémique et 10 le seuil d'alerte.

Des échantillons de liquide céphalorachidien analysés par réaction en chaîne de la polymérase et/ou culture ont confirmé la grande prédominance du sérotype A de *N. meningitidis*.

#### Nigéria

Du 1<sup>er</sup> janvier au 15 mars 2009, le Ministère de la Santé du Nigéria a notifié 17 462 cas présumés, dont 960 mortels (taux de létalité de 5,5%). Rien que pour la semaine du 30 mars 2009, 4164 cas présumés, dont 171 mortels, ont été notifiés, 66 zones de gouvernement local (LGA: Local Government Areas) ont dépassé le seuil épidémique et 30 autres ont dépassé le seuil d'alerte. Les cas se sont produits dans 16 états du Nord, les états du Nord-Est (Bauchi, Gombe et Yobe) étant les plus touchés au cours

<sup>1</sup> Les données pour la semaine 11 concernent seulement le Burkina Faso, le Niger et le Nigéria. D'autres pays cependant signalent <50 cas par semaine jusqu'à présent.

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

04.2009  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

---

were those most affected in the final week of the reporting period. As in the preceding weeks, Katsina and Jigawa states are seriously affected as well.

Cerebrospinal fluid specimens have tested positive for *N. meningitidis* serogroup A by latex test and/or culture. A mass vaccination strategy has been implemented by the Federal Ministry of Health, with the support of Médecins Sans Frontières (MSF), UNICEF and WHO. Although this strategy across states varies, WHO has recommended a standardized strategy and the rational use of vaccine.

### **WHO support**

WHO is supporting the Nigerian Federal and National Ministry of Health to strengthen disease surveillance, laboratory diagnosis and case management and in defining adapted vaccination strategies. Technical experts from WHO have been supporting the Federal Ministry of Health in Nigeria since mid-February 2009.

The International Coordinating Group on Vaccine Provision for Epidemic Meningitis Control (ICG) has released 2.3 million doses of polysaccharide vaccines to Nigeria and 1.9 million doses of vaccine to Niger. ICG partners include WHO, the International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, UNICEF and MSF. The ICG's stockpile for this epidemic season was set at 12.97 million doses. The emergency stockpile has been established with the support of the GAVI Alliance and the European Commission's Humanitarian Aid Office. ■

de la dernière semaine de cette période. Comme dans les semaines précédentes, les états de Katsina et Jigawa sont également très affectés.

Des échantillons de liquide céphalorachidien ont donné des résultats positifs pour le sérotype A de *N. meningitidis* au test au latex et/ou à la culture. Le Ministère fédéral de la Santé a mis en place une campagne de vaccination de masse, avec l'appui de Médecins Sans Frontières (MSF), de l'UNICEF et de l'OMS. Bien que la stratégie vaccinale varie d'un état à l'autre, l'OMS a fait des recommandations pour une standardisation de cette stratégie et un usage rationnel des vaccins.

### **Appui de l'OMS**

L'OMS soutient le Ministère fédéral de la Santé du Nigéria pour renforcer la surveillance de la maladie, le diagnostic dans les laboratoires, la prise en charge des cas et la détermination de stratégies vaccinales adaptées. Des experts techniques de l'OMS prêtent main forte au Ministère depuis la mi-février 2009.

Le Groupe international de coordination pour l'approvisionnement en vaccin antiméningococcique (GIC) a distribué 2,3 millions de doses de vaccin polysaccharidique pour le Nigéria et 1,9 millions de doses pour le Niger. (Les partenaires du GIC sont l'OMS, la Fédération internationale des Sociétés de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge, l'UNICEF et MSF). Les réserves du GIC en vaccins pour cette saison épidémique avaient été fixées à 12,97 millions de doses. La réserve d'urgence a été constituée avec l'appui de l'Alliance GAVI et l'Office humanitaire de la Communauté européenne. ■

---

## **Human papillomavirus vaccines**

### **WHO position paper**

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers, which are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes, summarize essential background information on their respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO and, since April 2006, they have been reviewed and endorsed by WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on vaccines and immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, scientific media and the public.

This is the first WHO position paper on vaccines against diseases caused by human papillomaviruses (HPVs). To complement the text and the selected references offered in this document, a comprehensive WHO background

## **Vaccins anti-papillomavirus humain**

### **Note d'information de l'OMS**

Conformément à son mandat qui est de fournir des conseils aux Etats Membres sur les questions relatives aux politiques de santé, l'OMS publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies qui ont des répercussions sur la santé publique internationale. Ces notes d'information, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle, résument les considérations générales essentielles sur les maladies et vaccins respectifs et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le contexte mondial. Ces notes ont été soumises à un certain nombre de spécialistes, à l'OMS et à l'extérieur, et, depuis avril 2006, sont examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts de la vaccination (SAGE) de l'OMS. Elles sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les médias scientifiques et le grand public.

Il s'agit ici de la première note d'information de l'OMS sur les vaccins contre les maladies dues au papillomavirus humain (PVH). Pour compléter ce texte et les références bibliographiques choisies présentées dans ce document, un document de travail

paper provides additional information and references reflecting evidence available to the end of September 2008.<sup>1</sup> The final section of this position paper provides links to 5 grading tables for scientific evidence and their accompanying references.

## Background

### The epidemiology of HPV and HPV-related diseases

Genital HPV infections are primarily transmitted by sexual contact, predominantly but not exclusively through penetrative intercourse. HPVs are highly transmissible, and most sexually active men and women will acquire an HPV infection at some time in their lives. Whereas most HPV infections are transient and benign, persistent genital infection with certain viral genotypes can lead to the development of anogenital precancers and cancers.

Diseases caused by HPVs include cancers of the cervix, vagina, vulva, penis and anus; a subset of head and neck cancers; anogenital warts; and recurrent respiratory papillomatosis. In 2005, there were about 500 000 cases of cervical cancer and 260 000 related deaths worldwide. Cervical cancer incidence rates vary from 1–50 per 100 000 females; rates are highest in Latin America and the Caribbean, sub-Saharan Africa, Melanesia, and south-central and South-East Asia. Most cases of cervical cancer are diagnosed in women aged >40 years.<sup>2</sup>

Countries with well-organized programmes to detect and treat precancerous abnormalities and early stage cervical cancer can prevent up to 80% of these cancers. However, effective screening programmes and follow-up of women with abnormal screening tests have been difficult to implement in low-resource and middle-resource settings. Mortality rates from cervical cancer are therefore much higher in the developing world.

Vulvar, vaginal, penile and anal cancers, and precancerous lesions are relatively rare, and most of these cancers occur in adults aged >50 years. HPVs are estimated to cause at least 80% of anal cancer and at least 40–60% of vulvar, vaginal and penile cancers.

Genital warts are common among sexually active people and usually first occur in adolescence or young adulthood. Estimates of the global incidence of anogenital warts are not available but prevalence is believed to be high in all parts of the world, especially in people infected with HIV.

### The viruses

HPVs are non-enveloped, double-stranded deoxyribonucleic acid (DNA) viruses in the family of Papilloma-

complet de l'OMS fournit des renseignements et des références complémentaires témoignant des données disponibles à la fin septembre 2008.<sup>1</sup> La dernière section de cette note d'information offre des liens avec 5 tableaux de cotation des données scientifiques et avec les références qui les accompagnent.

## Généralités

### L'épidémiologie des maladies à PVH ou liées au PVH

Les infections génitales à PVH sont principalement transmises par contact sexuel, le plus souvent mais pas exclusivement lors d'un rapport avec pénétration. Les PVH sont hautement transmissibles et la plupart des hommes et des femmes sexuellement actifs contracteront une infection à PVH à un moment ou à un autre de leur vie. Tandis que la plupart des infections à PVH sont transitoires et bénignes, une infection génitale persistante par certains génotypes viraux peut conduire au développement de lésions précancéreuses et de cancers ano-génitaux.

Parmi les maladies dues au PVH, on peut citer les cancers du col utérin, du vagin, de la vulve, du pénis et de l'anus; un sous-groupe de cancers de la tête et du cou; des condylomes ano-génitaux et une papillomatose respiratoire récurrente. En 2005, il y a eu dans le monde près de 500 000 cas de cancer du col utérin et 260 000 décès associés. L'incidence du cancer du col se situe entre 1 et 50/100 000 femmes; c'est en Amérique latine et aux Caraïbes, en Afrique subsaharienne, en Mélanésie, dans le sud de l'Asie centrale et en Asie du Sud-Est qu'elle est la plus élevée. La plupart des cas du cancer du col sont diagnostiqués chez des femmes âgées de >40 ans.<sup>2</sup>

Les pays qui disposent de programmes bien organisés pour dépister et traiter les anomalies précancéreuses du col utérin et le stade précoce du cancer du col peuvent prévenir jusqu'à 80% de ces cancers. Cependant, des programmes efficaces de dépistage et de suivi des femmes présentant des tests anormaux ont été difficiles à mettre en œuvre dans les pays disposant de peu de moyens financiers ou de moyens modérés. Les taux de mortalité par cancer du col utérin sont de ce fait bien plus élevés dans le monde en développement.

Les cancers vulvaires, vaginaux, péniens et anaux et les lésions précancéreuses sont relativement rares, et la plupart d'entre eux apparaissent chez des adultes de >50 ans. On estime que les PVH sont à l'origine d'au moins 80% des cancers de l'anus et d'au moins 40 à 60% des cancers vulvaires, vaginaux et péniens.

Les condylomes génitaux sont courants chez les gens sexuellement actifs et apparaissent habituellement pour la première fois à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. On ne dispose pas d'estimations relatives à l'incidence mondiale des condylomes ano-génitaux, mais l'on pense que leur prévalence est élevée partout dans le monde, surtout chez les sujets infectés par le VIH.

### Les virus

Les PVH sont des virus non enveloppés à acide désoxyribonucléique ADN double brin qui appartiennent à la famille des

<sup>1</sup> Human papillomavirus (HPV) vaccine, Background paper, September 2008. Geneva, WHO, 2008 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>; accessed 24 March 2009).

<sup>2</sup> *Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals*. Geneva, WHO, 2007 ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf); accessed 25 September 2008).

<sup>1</sup> Human papillomavirus (HPV) vaccine, Background paper, September 2008. Geneva, WHO, 2008 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>, consulté le 24 mars 2009).

<sup>2</sup> *Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals*. Geneva, WHO, 2007 ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf), consulté le 25 septembre 2008).

viridae. The HPV genome is enclosed in a capsid shell comprising major (L1) and minor (L2) structural proteins.

More than 100 HPV genotypes are known. Certain HPV genotypes are associated with cell immortalization and transformation related to carcinogenesis. Of these, at least 13 may cause cervical cancer or are associated with other anogenital and oropharyngeal cancers. HPV types 16 and 18 cause about 70% of all cases of invasive cervical cancer worldwide, with type 16 having the greatest oncogenic potential. The distribution of HPV types varies among geographical regions, but the dominant oncogenic type in all regions is HPV-16.<sup>3</sup> Some genotypes rarely cause cancer but may cause benign or low-grade changes in cervical cells that may be indistinguishable by cytology or histology from those caused by HPV types with higher oncogenic potential. The low-risk HPV types 6 and 11 are responsible for about 90% of anogenital warts and almost all recurrent respiratory papillomatosis.

### Immunology, pathology and diagnosis

HPV infections are restricted to the intraepithelial layer of the mucosa and do not induce a vigorous immune response. Approximately half of all women infected with HPV develop detectable serum antibodies, but these antibodies do not necessarily protect against subsequent infection by the same HPV type. The best characterized and most type-specific HPV antibodies are those directed against the L1 protein of the virus. The median time from infection to seroconversion is approximately 8–12 months, although immunological response varies by individual and HPV type.

Persistent HPV infection may lead to cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of moderate (2) grade or severe (3) grade or to adenocarcinoma in situ (AIS), a precancerous lesion involving cervical glandular cells. If untreated, CIN2–3 has a high probability of progressing to squamous cell cancer, and AIS has a high probability of progressing to adenocarcinoma. The time between initial HPV infection and development of cervical cancer averages 20 years.

HPV-induced changes in the cervical epithelium can be detected by cytology using a microscopic examination of exfoliated cells, which is also known as a Papanicolaou (Pap) test. Persistent HPV infection can be diagnosed by repeated tests for HPV DNA. Cytology or testing for HPV DNA, or both, are used for cervical cancer screening and diagnostic follow-up in many countries. In low-resource settings that lack a complex health infrastructure, visual inspection of the cervix with acetic acid or Lugol's iodine is used to identify cervical lesions, which can be immediately treated by cryotherapy.

papillomaviridés. Le génome du PVH est enfermé dans une capside constituée de protéines structurales majeures (L1) et mineures (L2).

On connaît plus de 100 génotypes PVH. Certains sont associés à une immortalisation et à une transformation des cellules liées à la cancérogenèse. Parmi eux, au moins 13 sont susceptibles de provoquer un cancer du col ou sont associés à d'autres cancers ano-génitaux et oropharyngiens. Les PVH de type 16 et 18 sont à l'origine de près de 70% de tous les cas de cancer du col invasif dans le monde, le type 16 ayant le potentiel oncogène le plus important. La répartition des types de PVH varie selon les régions géographiques, mais le type oncogène dominant dans l'ensemble des régions est le PVH-16.<sup>3</sup> Certains génotypes sont rarement à l'origine de cancers mais peuvent provoquer des modifications bénignes ou de bas grade des cellules du col utérin, qui peuvent être impossibles à distinguer à la cytologie ou à l'histologie de celles dues aux types de PVH ayant un potentiel oncogène plus important. Les types 6 et 11 de PVH à faible risque sont responsables de près de 90% des condylomes ano-génitaux et de presque tous les cas de papillomatose respiratoire récurrente.

### Immunologie, anatomopathologie et diagnostic

Les infections à PVH sont limitées à la couche intra-épithéliale de la muqueuse et ne suscitent pas une réponse immunitaire forte. Près de la moitié de l'ensemble des femmes infectées par le PVH présente des anticorps sériques décelables, mais ceux-ci ne protègent pas nécessairement contre une infection ultérieure par le même type de PVH. Les anticorps anti-PVH les mieux caractérisés et les plus spécifiques de type sont ceux dirigés contre la protéine L1 du virus. La durée médiane qui s'écoule entre l'infection et la séroconversion est d'environ 8 à 12 mois, bien que la réponse immunologique varie d'une personne à l'autre et en fonction du type de PVH.

Une infection à PVH persistante peut conduire à une néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) de grade modéré (2) à avancé (3) ou à un adénocarcinome in situ (AIS), une lésion précancéreuse impliquant les cellules glandulaires du col. Non traitée, une CIN2-3 a une probabilité élevée d'évoluer en un cancer de l'épithélium malpighien et l'AIS en un adénocarcinome. La durée qui s'écoule entre l'infection initiale par le PVH et l'apparition d'un cancer du col est en moyenne de 20 ans.

Les modifications provoquées par le PVH au niveau de l'épithélium cervical peuvent être dépistées par la cytologie, au moyen d'un examen microscopique des cellules exfoliées, également connu sous le nom de test de Papanicolaou (Pap). Une infection persistante à PVH peut être diagnostiquée au moyen de tests répétés de recherche de l'ADN du PVH. La cytologie ou la recherche de l'ADN du PVH, ou les deux, sont utilisées pour le dépistage du cancer du col et le suivi diagnostique dans de nombreux pays. Les endroits disposant de peu de ressources financières et ne disposant pas d'une infrastructure de santé complexe se serviront de l'inspection visuelle du col à l'acide acétique ou au Lugol pour identifier les lésions cervicales, qui peuvent être immédiatement traitées par cryothérapie.

<sup>3</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health*, 2008, 43 (Suppl 4): S5.e1–S5.e62.

<sup>3</sup> Smith JS, et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health*, 2008, 43 (Suppl 4): S5.e1-S5.e62.

## HPV vaccines

Currently, 2 HPV vaccines are widely marketed internationally. Using recombinant technology, both are prepared from purified L1 structural proteins that self-assemble to form HPV type-specific empty shells or virus-like particles (VLPs). Neither vaccine contains live biological products or viral DNA, so they are non-infectious. HPV vaccines are designed for prophylactic use only; they do not clear existing HPV infection or treat HPV-related disease.<sup>4</sup> The mechanisms by which these vaccines induce protection have not been fully defined but seem to involve both cellular immunity and neutralizing immunoglobulin G antibodies.<sup>5,6</sup>

### The quadrivalent vaccine

The quadrivalent vaccine, which was first licensed in 2006, contains VLPs for HPV types 6, 11, 16 and 18. The vaccine is produced using yeast substrate and includes amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate as adjuvant. Each 0.5 mL dose of this vaccine contains 20 µg of HPV-6 L1 protein, 40 µg of HPV-11 L1 protein, 40 µg of HPV-16 L1 protein and 20 µg of HPV-18 L1 protein adsorbed onto 225 µg of the adjuvant. The formulation contains no antibiotics, thiomersal or other preservatives. This vaccine has been licensed for use in young adolescent girls (as young as 9 years of age in some countries) to prevent cervical precancers and cancers and anogenital warts in females. In addition, the quadrivalent vaccine is licensed for prevention of vulvar and vaginal precancers and cancers as well as anogenital warts in females. In some countries, the vaccine is also licensed for the prevention of anogenital warts in males.

### The bivalent vaccine

The bivalent vaccine, which was first licensed in 2007, contains the VLPs of HPV types 16 and 18. It is produced using a novel baculovirus expression system in *Trichoplusia ni* cells. Each 0.5 mL dose of the bivalent vaccine contains 20 µg of HPV-16 L1 protein and 20 µg of HPV-18 L1 protein adsorbed onto a proprietary ASO4 adjuvant system containing 500 µg of aluminium hydroxide and 50 µg of 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A. The vaccine contains no thiomersal, antibiotics or other preservatives. This vaccine has been licensed for use in females as young as 10 years of age to prevent cervical precancers and cancers. Registration for indications in males has not been sought.

## Vaccins anti-PVH

A l'heure actuelle, 2 vaccins anti-PVH sont largement commercialisés au plan international. A l'aide des techniques de recombinaison, tous deux sont préparés à partir de protéines structurales L1 purifiées qui s'assemblent entre elles pour former des enveloppes vides ou des particules de type viral spécifiques du type de PVH. Aucun d'eux ne contient des produits biologiques vivants ni de l'ADN viral, de sorte qu'ils ne sont pas infectieux. Les vaccins anti-PVH sont uniquement destinés à l'usage prophylactique; ils n'éliminent pas une infection existante ni ne traitent une maladie liée au PVH.<sup>4</sup> Les mécanismes par lesquels ces vaccins induisent une protection n'ont pas été entièrement élucidés mais semblent faire intervenir à la fois l'immunité cellulaire et des immunoglobulines G neutralisantes.<sup>5,6</sup>

### Le vaccin quadrivalent

Le vaccin quadrivalent, homologué pour la première fois en 2006, contient des particules de type viral des types 6, 11, 16 et 18 du PVH. Il est produit sur un substrat constitué de levure et contient du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe comme adjuvant. Chaque dose de 0,5 ml de ce vaccin contient 20 µg de protéine L1 du PVH-6, 40 µg de protéine L1 du PVH-11, 40 µg de protéine L1 du PVH-16 et 20 µg de protéine L1 du PVH-18 adsorbés sur 225 µg d'adjuvant. La formulation ne contient pas d'antibiotique, pas de thiomersal, ni aucun autre conservateur. Ce vaccin a reçu une autorisation de mise sur le marché pour être administré aux jeunes adolescentes (dès 9 ans dans certains pays) afin de prévenir les lésions précancéreuses et les cancers du col, ainsi que les condylomes ano-génitaux. En outre, ce vaccin quadrivalent est également homologué pour la prévention des lésions précancéreuses et des cancers de la vulve et du vagin, ainsi que des condylomes ano-génitaux chez la femme. Dans certains pays, il est également homologué pour la prévention des condylomes ano-génitaux chez l'homme.

### Le vaccin bivalent

Le vaccin bivalent, homologué pour la première fois en 2007, contient des particules de type viral correspondant aux types 16 et 18 du PVH. Il est produit dans des cellules *Trichoplusia ni* au moyen d'un nouveau système d'expression du baculovirus. Chaque dose de 0,5 ml du vaccin bivalent contient 20 µg de protéine L1 du PVH-16 et 20 µg de protéine L1 du PVH-18 adsorbés sur un système d'adjuvant ASO4 de marque contenant 500 µg d'hydroxyde d'aluminium et 50 µg de lipide A 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl. Ce vaccin ne contient pas de thiomersal, pas d'antibiotiques, ni aucun autre conservateur. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché pour être utilisé chez les adolescentes dès l'âge de 10 ans afin de prévenir les lésions précancéreuses et les cancers du col. Les indications chez l'homme n'ont pas fait l'objet d'une demande d'homologation.

<sup>4</sup> Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*, 2007, 369:1861-1868.

<sup>5</sup> Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S106-S113.

<sup>6</sup> Olsson SE et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007, 25:4931-4939.

<sup>4</sup> Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*, 2007, 369: 1861-1868.

<sup>5</sup> Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3): S106-S113.

<sup>6</sup> Olsson SE, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007, 25: 4931-4939.

## Storage, administration and schedules

Both the bivalent and quadrivalent vaccines are available as a sterile suspension in single-use glass vials or single-use pre-filled syringes that should be maintained at 2–8 °C and not frozen. A 2-dose presentation is also available for the bivalent vaccine. The vaccines are to be administered only through intramuscular injections as doses of 0.5 mL each.

Current single-dose presentation and packaging of both vaccines result in a higher per-dose volume than multi-dose vaccines commonly used in childhood.

Both vaccines are intended to be administered to females before the onset of sexual activity – that is, before first exposure to HPV infection. Most countries that have licensed these vaccines, recommend their use in girls aged 10–14 years. Some national programmes also recommend routine or temporary catch-up vaccination of older adolescent females and young women.

The quadrivalent vaccine is given at baseline and again after 2 months and 6 months. A minimum interval of 4 weeks between the first and second dose, and a minimum interval of 12 weeks between the second and third dose, are recommended by the manufacturer if flexibility in the schedule is necessary.<sup>7</sup>

The bivalent vaccine is given at baseline and again after 1 month and 6 months. If flexibility in the schedule is necessary, the manufacturer recommends that the second dose be administered between 1 and 2.5 months after the first dose.<sup>8</sup>

Alternative schedules are being explored for both the bivalent and quadrivalent vaccines. Restarting the 3-dose series is not necessary if the programme has been interrupted, but remaining vaccine doses should be administered as close to the recommended schedule as possible. Currently, the manufacturers do not recommend a booster dose following completion of the primary series.

## Immunogenicity studies

With both vaccines, practically all adolescent and young female vaccinees who were initially naive to vaccine-related HPV types developed an antibody response to these antigens after 3 doses.<sup>9, 10</sup> Data available up to

## Conservation, administration et calendriers

Ces deux vaccins sont disponibles sous forme de suspension stérile dans des flacons en verre ou dans des seringues préremplies à usage unique, qui doivent être conservés entre 2 et 8°C et ne doivent pas être congelés. Une présentation en 2 doses est également disponible pour le vaccin bivalent. Ces vaccins ne doivent être administrés que par injection intramusculaire à des doses de 0,5 ml.

La présentation monodose actuelle et le conditionnement des deux vaccins font que le volume par dose est plus important que pour les vaccins multidoses communément employés au cours de l'enfance.

Ces 2 vaccins sont destinés à l'administration chez la jeune fille avant le début de l'activité sexuelle – c'est-à-dire avant la première exposition à l'infection par le PVH. La plupart des pays qui ont homologué ces vaccins recommandent de les utiliser chez les filles âgées de 10 à 14 ans. Certains programmes nationaux recommandent également la vaccination systématique ou une vaccination de rattrapage temporaire chez les adolescentes plus âgées et les jeunes femmes.

Le vaccin quadrivalent est administré une première fois, puis au bout de 2 et 6 mois. Un intervalle minimum de 4 semaines entre la première et la deuxième dose et un intervalle minimum de 12 semaines entre la deuxième et la troisième dose sont recommandés par le fabricant si une certaine souplesse dans le calendrier est nécessaire.<sup>7</sup>

Le vaccin bivalent est administré une première fois, puis au bout de 1 et 6 mois. S'il faut introduire de la souplesse dans ce calendrier, le fabricant recommande d'administrer la deuxième dose 4 à 10 semaines après la première dose.<sup>8</sup>

D'autres calendriers d'administration sont à l'étude pour le vaccin bivalent comme pour le vaccin quadrivalent. Si le programme a été interrompu, il n'est pas nécessaire de recommencer la série des 3 doses, mais les doses de vaccin restantes doivent être administrées en se conformant le plus possible au calendrier recommandé. A l'heure actuelle, les fabricants ne recommandent pas de dose de rappel suite à la première série de doses.

## Etudes d'immunogénicité

Pratiquement toutes les adolescentes et jeunes femmes vaccinées qui étaient initialement non exposées aux types de PVH liés au vaccin ont présenté une réponse en anticorps à ces antigènes au bout de 3 doses, pour les deux vaccins.<sup>9, 10</sup> Les données

<sup>7</sup> Merck USA. *Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant]*, 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007 ([http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf); accessed 25 September 2008).

<sup>8</sup> GlaxoSmithKline Australia. *Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted)*, 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 ([http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddata-proinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDCC/P1\\_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddata-proinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDCC/P1_Cervarix.pdf); accessed 15 May 2008).

<sup>9</sup> Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(Suppl 2):S17–S25.

<sup>10</sup> Pedersen C et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*, 2007, 40:564–571.

<sup>7</sup> Merck USA. *Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16 et 18) vaccine, Recombinant]*, 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007 ([http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf), consulté le 25 septembre 2008).

<sup>8</sup> GlaxoSmithKline Australia. *Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted)*, 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 ([http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddata-proinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDCC/P1\\_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddata-proinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDCC/P1_Cervarix.pdf), consulté le 15 mai 2008).

<sup>9</sup> Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *The International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(Suppl 2): S17-S25.

<sup>10</sup> Pedersen C, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*, 2007, 40: 564-571.

5–6.4 years after vaccination have shown that antibody titres peak after the third dose, decline gradually and then level off by 24 months after the first dose. Geometric mean titres (GMTs) of serum antibodies from adolescents aged 10 to 15 years were higher than titres in sera from older females (aged 16–23 years for the quadrivalent vaccine and 15–25 years for the bivalent vaccine).

To date, information on the immune response to HPV vaccination in HIV-infected individuals is limited to a study of 120 children aged 7–11 years in the United States, some of whom used antiretroviral therapy. Of these children, >99.5% developed antibodies against HPV types 6, 11, 16 and 18 when immunized with the quadrivalent vaccine (Weinberg A et al., unpublished data, 2008). GMTs for all 4 HPV types were lower among HIV-infected children than among non-HIV-infected historical controls of similar age, but differences were statistically significant only for HPV types 6 and 18. Data on the immunogenicity of the bivalent vaccine in young people infected with HIV are not yet available.

Co-administration of the quadrivalent vaccine with a recombinant hepatitis B vaccine (in females aged 16–23 years) or a combined diphtheria–tetanus–pertussis–inactivated poliomyelitis vaccine (in females and males aged 11–17 years) and co-administration of the bivalent vaccine with a combined diphtheria–tetanus–pertussis–inactivated poliomyelitis vaccine (in females aged 10–18 years) did not significantly impair the immune response to any of the involved antigens. Studies of the co-administration of both HPV vaccines with other vaccines are ongoing.

### Clinical efficacy and duration of protection

Since the immunological correlates of vaccine protection are unknown and the development of cervical cancer may occur decades after HPV infection, regulatory authorities have accepted the use of CIN grade 2 or 3 (CIN2–3) and AIS as clinical end-points in vaccine efficacy trials instead of invasive cervical cancer.<sup>11</sup> Also, using cervical cancer as the outcome in such trials is precluded for ethical reasons. Precancerous lesions usually develop <5 years after HPV infection.

Multicentre, randomized, double-blind phase II and III trials that examined the clinical end-points CIN2, CIN3 and/or AIS were conducted in females aged 15–26 years for the quadrivalent vaccine<sup>12</sup> and in females aged 15–25 years for the bivalent vaccine.<sup>13</sup> Phase II and III tri-

disponibles avec un recul de 5 à 6,4 ans après la vaccination ont montré que les titres d'anticorps atteignent un pic après la troisième dose, diminuent progressivement, puis se stabilisent 24 mois après la première dose. Les titres moyens géométriques des anticorps sériques chez les adolescentes âgées de 10 à 15 ans ont été plus élevés que les titres sériques des femmes plus âgées (16 à 23 ans pour le vaccin quadrivalent et 15 à 25 ans pour le vaccin bivalent).

A ce jour, les données sur les réponses immunitaires à la vaccination anti-PVH chez les sujets infectés par le VIH se limitent à une étude portant sur 120 enfants âgés de 7 à 11 ans aux Etats-Unis, dont certains étaient sous thérapie antirétrovirale. Plus de 99,5% d'entre eux ont présenté des anticorps contre les types 6, 11, 16 et 18 du PVH après avoir été vaccinés par le vaccin quadrivalent (Weinberg A, et al., données non publiées, 2008). Les titres moyens géométriques des anticorps dirigés contre les 4 types de PVH ont été plus bas chez les enfants infectés par le VIH que chez les témoins historiques non infectés ayant le même âge, mais ces différences n'ont été statistiquement significatives que pour les types 6 et 18 du PVH. Les données relatives à l'immunogénicité du vaccin bivalent chez les jeunes femmes infectées par le VIH ne sont pas encore disponibles.

La coadministration du vaccin quadrivalent avec un vaccin anti-hépatite B recombiné (chez des jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans) ou avec un vaccin associé antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux-antipoliomyélique inactivé (chez des filles et des garçons âgés de 11 à 17 ans) et la coadministration du vaccin bivalent avec un vaccin associé antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux-antipoliomyélique inactivé (chez des filles âgées de 10 à 18 ans) n'ont pas sensiblement altéré la réponse immunitaire à l'un quelconque des antigènes en jeu. Des études sur la coadministration des 2 vaccins anti-PVH avec d'autres vaccins sont en cours.

### Efficacité clinique et durée de la protection

Comme on ignore quels sont les indicateurs immunologiques de la protection conférée par ces vaccins et que le cancer du col utérin peut apparaître des décennies après une infection par le PVH, les autorités de réglementation ont accepté d'utiliser comme paramètres cliniques la CIN de grade 2 ou 3 (CIN2+) et l'AIS dans les essais d'efficacité des vaccins plutôt que le cancer invasif du col utérin.<sup>11</sup> De plus, il est interdit de prendre comme résultat dans ces essais le cancer du col utérin pour des raisons éthiques. Les lésions précancéreuses se développent en général <5 ans après une infection par le PVH.

Des essais multicentriques randomisés en double aveugle de phases II et III s'intéressant aux paramètres cliniques CIN2, CIN3 et/ou AIS ont été menés chez des jeunes femmes âgées de 15 à 26 ans pour le vaccin quadrivalent<sup>12</sup> et chez des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans pour le vaccin bivalent.<sup>13</sup> Les essais

<sup>11</sup> Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, 2004, 23:569–578.

<sup>12</sup> FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:1438–1446.

<sup>13</sup> Paavonen J et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369:2161–2170.

<sup>11</sup> Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, 2004, 23: 569-578.

<sup>12</sup> FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196: 1438-1446.

<sup>13</sup> Paavonen J, et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369: 2161-2170.



als of the quadrivalent vaccine also examined the clinical end-points of anogenital warts and vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia in females aged 15–26 years.<sup>14</sup> Collecting cervical specimens from girls or young adolescents is usually considered unethical or impractical. Results of immunobridging studies comparing vaccine immunogenicity in females aged 9–14 years with that in females aged 15–26 years were therefore used to infer clinical efficacy in the younger age group (see “Immunogenicity studies” above).

Data on the efficacy of the HPV vaccines against CIN2–3 outcomes are not yet available for HIV-infected individuals.

Both vaccines appear to have partial efficacy against infections caused by HPV types 31 and 45, which are genetically related to types 16 and 18.<sup>15,16</sup> The protective efficacy of the 2 vaccines has been maintained throughout their respective observation periods, currently extending to 6.4 years (bivalent vaccine)<sup>16</sup> and 5 years (quadrivalent vaccine).<sup>14</sup>

Differences among the efficacy trials of the quadrivalent and bivalent vaccines in terms of choice of placebo recipients or control subjects, immunological assays and populations analysed preclude direct comparison of results for the 2 vaccines.

### The quadrivalent vaccine

An investigation that included 5455 women aged 16–24 years studied the protective efficacy of the quadrivalent vaccine against CIN2 or CIN3 and AIS caused by HPV-16 or HPV-18. Among females naive to HPV-16 or HPV-18 for up to 1 month following the third dose of vaccine, protection against these combined end-points was 100% (95% confidence interval [CI], 94–100%) after a mean follow-up of 3 years.<sup>17</sup> Another phase III study of women aged 15–26 years followed for a mean of 3 years after the first dose found efficacy against CIN2 or CIN3 and AIS caused by HPV-16 or HPV-18 of 98% (95% CI, 86–100%).<sup>18</sup> The results of 2 phase III studies that enrolled a total of 17 622 females aged 15–26 years who were naive to 1–3 vaccine-related types at baseline showed that after 3 doses and an average observation period of 3 years, the quadrivalent vaccine was 100%

de phase II et de phase III du vaccin quadrivalent ont également examiné les critères cliniques des condylomes ano-génitaux et néoplasies intra-épithéliales vulvaires et vaginales chez les jeunes femmes âgées de 15 à 26 ans.<sup>14</sup> Le prélèvement d'échantillons au niveau du col chez les petites filles ou les jeunes adolescentes est habituellement considéré comme contraire à l'éthique ou difficile à réaliser. Les résultats des études d'«immunobridging» comparant l'immunogénicité des vaccins chez les filles âgées de 9 à 14 ans à celle observée chez les femmes âgées de 15 à 26 ans ont donc été employés pour en déduire l'efficacité clinique dans la classe d'âge la plus jeune (voir «études d'immunogénicité» ci-dessus).

On ne dispose pas encore de données relatives à l'efficacité des vaccins anti-PVH contre des issues de type CIN2+ pour les sujets infectés par le VIH.

Ces deux vaccins semblent avoir une efficacité partielle contre les infections dues aux types 31 et 45 du PVH, qui sont génétiquement apparentés aux types 16 et 18.<sup>15,16</sup> L'efficacité protectrice de ces deux vaccins a été conservée tout au long de leurs périodes d'observation respectives, qui portent actuellement sur 6,4 ans (vaccin bivalent)<sup>16</sup> et 5 ans (vaccin quadrivalent).<sup>14</sup>

Les différences présentées par les essais d'efficacité des vaccins quadrivalent et bivalent pour ce qui concerne le choix des sujets recevant un placebo ou le choix des témoins, les dosages immunologiques utilisés et les populations analysées interdisent toute comparaison directe des résultats obtenus pour les deux vaccins.

### Le vaccin quadrivalent

Une étude portant sur 5455 femmes âgées de 16 à 24 ans s'est intéressée à l'efficacité protectrice du vaccin quadrivalent contre la CIN2 ou la CIN3 et l'AIS provoqués par les PVH-16 ou 18. Parmi les jeunes femmes non exposées au PVH-16 ou au PVH-18 jusqu'à 1 mois après la troisième dose de vaccin, la protection contre ces pathologies combinées a été de 100% (intervalle de confiance à 95% [IC], 94–100%) après un suivi moyen de 3 ans.<sup>17</sup> Une autre étude de phase III réalisée chez des jeunes femmes âgées de 15 à 26 ans et suivies en moyenne pendant 3 ans après la première dose a mis en évidence une efficacité de 98% (IC à 95%, 86–100%) contre la CIN2 ou la CIN3 et l'AIS dus au PVH-16 ou au PVH-18.<sup>18</sup> Les résultats des 2 études de phase III ayant recruté au total 17 622 jeunes femmes âgées de 15 à 26 ans au départ non exposées pour 1 à 3 types de PVH liés au vaccin ont montré, au bout de 3 doses et d'une période d'observation moyenne de 3 ans, une efficacité de 100% du

<sup>14</sup> Villa LL et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, 95:1459–1466.

<sup>15</sup> Smith JF et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*, 2007, 3:109–115.

<sup>16</sup> Harper DM et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9–12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008, 109:158.

<sup>17</sup> Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1928–1943.

<sup>18</sup> FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1915–1927.

<sup>14</sup> Villa LL, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, 95: 1459-1466.

<sup>15</sup> Smith JF, et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*, 2007, 3: 109-115.

<sup>16</sup> Harper DM, et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9-12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008, 109: 158.

<sup>17</sup> Garland SM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356: 1928-1943.

<sup>18</sup> The FUTURE II Study Group Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356: 1915-27.

effective (95% CI, 79–100%) against the combined end-point of CIN2 or CIN3 and AIS caused by the HPV type or types for which the women were negative at enrolment.<sup>12</sup> In a phase II study that was extended through to 5 years after enrolment, vaccine efficacy against CIN1–3 caused by HPV types 6, 11, 16 or 18 and anogenital warts among 241 women naive to these 4 types at enrolment was 100% (95% CI, 12–100%).<sup>14</sup> A combined analysis of the above phase II trial of the quadrivalent vaccine, 1 phase II trial of a monovalent HPV-16 vaccine and the 2 phase III trials of the quadrivalent vaccine (mentioned above) reported an efficacy of 99% (95% CI, 93–100%) for the composite end-point of CIN2 or CIN3 or AIS after 3 years of follow-up among women naive to the relevant type at baseline who had received all 3 doses.<sup>4</sup>

Reports of HPV immunization in males naive to vaccine genotypes showed that the quadrivalent vaccine was 86% effective (95% CI, 75–92%) in preventing persistent infection and 90% (95% CI, 69–98%) effective against external lesions caused by vaccine-related HPV types. These results are based on a randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving 4065 men aged 16–26 years with a 3-year follow-up period.<sup>19, 20</sup>

### The bivalent vaccine

The efficacy of the bivalent HPV vaccine in the prevention of vaccine-related HPV types CIN2–3 was assessed in a phase III study that included 18 644 women aged 15–25 years. After a mean follow-up period of 14.8 months, vaccine efficacy was 90% (95% CI, 53–99%) in preventing CIN2–3 due to HPV type 16 or type 18.<sup>13</sup> These interim analyses were done on a modified intention-to-treat basis – that is, they included women who had received at least 1 vaccine dose and who were naive to either vaccine type 16 or type 18 at baseline.

An extended phase II study followed 776 females aged 15–25 years for 6.4 years after the first dose. The bivalent vaccine provided an efficacy of 100% (95% CI, 51–100%) against HPV-16 and HPV-18 related CIN2–3 among women who received at least 1 dose and were naive to the relevant HPV type at baseline.<sup>16</sup> Also, high vaccine efficacy against CIN2–3 caused by HPV-16 and HPV-18 was reported in females aged 15–25 years who were naive to 14 oncogenic types (including HPV types 16 and 18) at baseline. In this post-hoc analysis (in which the type-specific etiology of CIN2–3 lesions that included multiple HPV types was classified accord-

vaccin quadrivalent (IC à 95%, 79-100%) contre les CIN2 et 3 et l'AIS combinés dus aux types de PVH pour lesquels les femmes étaient négatives lors du recrutement.<sup>12</sup> Dans une étude de phase II qui a été prolongée jusqu'à 5 ans après le recrutement, l'efficacité vaccinale contre les CIN1 à 3 dues aux types 6, 11, 16 ou 18 du PVH et contre les condylomes génitaux chez 241 femmes non exposées à ces 4 types lors du recrutement a été de 100% (IC à 95%, 12-100%).<sup>14</sup> Une analyse combinée de l'essai de phase II ci dessus portant sur le vaccin quadrivalent, d'un essai de phase II d'un vaccin monovalent contre le PVH-16 et de 2 essais de phase III du vaccin quadrivalent (mentionnés ci dessus) a fait état d'une efficacité de 99% (IC à 95%, 93-100%) contre l'issue composite CIN2 ou CIN3 et AIS au bout de 3 ans de suivi chez des femmes au départ non exposées au(x) type(s) en question et ayant reçu les 3 doses de vaccin.<sup>4</sup>

Les rapports faisant état d'une vaccination contre le PVH chez des hommes non exposés aux génotypes du vaccin ont montré que le vaccin quadrivalent était efficace à 86% (IC à 95%, 75-92%) pour prévenir une infection persistante et à 90% (IC à 95%, 69-98%) contre les lésions externes dues aux types de PVH liés au vaccin. Ces résultats sont basés sur un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, contre placebo, portant sur 4065 hommes âgés de 16 à 26 ans ayant bénéficié d'une période de suivi de 3 ans.<sup>19, 20</sup>

### Le vaccin bivalent

L'efficacité du vaccin anti-PVH bivalent pour la prévention des CIN2+ liées aux types de PVH vaccinaux a été évaluée au cours d'une étude de phase III portant sur 18 644 jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans. Après une période moyenne de suivi de 14,8 mois, l'efficacité vaccinale a été de 90% (IC à 95%, 53-99%) pour prévenir les CIN2+ dues au type 16 ou 18 du PVH.<sup>13</sup> Ces analyses intermédiaires ont été effectuées sur la base d'une intention de traiter modifiée – c'est-à-dire qu'elles ont porté sur des femmes qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin et qui au départ étaient non exposées aux types vaccinaux 16 ou 18.

Une étude ultérieure de phase II prolongée a permis de suivre 776 jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans pendant 6,4 ans après la première dose. Le vaccin bivalent a été efficace à 100% (IC à 95%, 51-100%) contre le PVH-16 et le PVH-18 pour ce qui concerne les CIN2+ chez les jeunes femmes ayant reçu au moins 1 dose de vaccin et qui étaient au départ non exposées au type de PVH en question.<sup>16</sup> De plus, une efficacité élevée du vaccin contre les CIN2+ causées par les PVH-16 et PVH-18 a été rapportée chez les jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans qui étaient au départ non exposées aux 14 types oncogènes (y compris les types 16 et 18). Dans une analyse ultérieure (au cours de laquelle l'étiologie spécifique de type des lésions des

<sup>19</sup> Palefsky J, Giuliano A, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. *Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men*. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008; <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.

<sup>20</sup> Giuliano A, Palefsky J, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. *The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men*. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008, <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.

<sup>19</sup> Palefsky J, Giuliano A, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. *Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men*. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008, <http://www.eurogin.com>; consulté le 24 mars 2008.

<sup>20</sup> Giuliano A, Palefsky J, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. *The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men*. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008, <http://www.eurogin.com>; consulté le 24 mars 2008.

ing to the type of persistent infection before diagnosis, only lesions in which persistent HPV types 16 or 18 were found before diagnosis were classified as cases, 100% effectiveness against CIN2–3 (95% CI, 67–100%) was found among the subset followed for 15 months after the first dose in the phase III trial; 100% effectiveness (95% CI, 33–100%) was also found among the smaller subset followed for 5.5 years after the first dose in a phase II trial.<sup>21</sup>

### Reactogenicity and safety

In clinical trials, mild and transient local reactions at the site of injection (erythema, pain or swelling) were 10–20% more frequent among those who received the current HPV vaccines than in their respective control groups, but no systemic adverse reactions assessed to be causally associated with the HPV immunization have been reported. Limited data do not suggest serious adverse outcomes following immunization of HIV-positive children with quadrivalent vaccine or when either of the HPV vaccines were inadvertently administered to pregnant women. Selecting target ages for HPV vaccination that usually precede the onset of sexual activity reduces the likelihood of inadvertently vaccinating pregnant or lactating females.

In June 2007, WHO's Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) concluded that both vaccines had good safety profiles.<sup>22</sup> In December 2008, GACVS reviewed data on early post-marketing surveillance of the quadrivalent HPV vaccine. No reports raised sufficient concern to change previous advice given by GACVS.<sup>23</sup>

### Contraindications and precautions

HPV vaccines should not be given to people who have experienced severe allergic reactions after a previous vaccine dose or to a component of the vaccine. Several countries recommend that HPV vaccination should be delayed for individuals who have severe acute illness. There is no evidence of elevated risk for syncope following HPV vaccine, but post-licensure findings support an increased occurrence of post-vaccination syncope among adolescent vaccinees. Observation of vaccinees for 15 minutes after the injection is administered is recommended.

HPV vaccines are not recommended for use in pregnant females. The quadrivalent HPV vaccine may be administered to lactating females because available data do not indicate any safety concerns. Safety data for lactating women are not available for the bivalent vaccine.

CIN2+ renfermant plusieurs types de PVH a été classée en fonction du type d'infection persistante avant le diagnostic, seules les lésions dans lesquelles on a trouvé des types 16 ou 18 de PVH persistants avant le diagnostic ont été classées comme cas), une efficacité de 100% contre les CIN2+ (IC à 95%, 67-100%) a été observée dans le sous-groupe suivi pendant 15 mois après la première dose dans l'essai clinique de phase III, et une efficacité de 100% (IC à 95%, 33-100%) a également été observée dans le sous-groupe plus petit suivi pendant 5,5 ans après une première dose dans un essai de phase II.<sup>21</sup>

### Réactogénicité et innocuité

Dans les essais cliniques, des réactions locales bénignes et transitoires au point d'injection (érythème, douleur ou tuméfaction) ont été 10 à 20% plus fréquentes chez celles ayant reçu les vaccins anti-PVH actuels que dans leurs groupes témoins respectifs, mais aucune réaction indésirable systémique ayant pu être associée à la vaccination n'a été rapportée. Les données limitées dont on dispose ne laissent pas penser que la vaccination d'enfants positives pour le VIH par le vaccin quadrivalent puisse avoir des conséquences indésirables graves, pas plus que dans le cas où un des vaccins anti-PVH a été administré par mégarde à des femmes enceintes. Le fait de choisir pour cibles de la vaccination contre le PVH les âges qui précèdent habituellement le début de l'activité sexuelle réduit la probabilité de vacciner par mégarde des femmes enceintes ou qui allaitent.

En juin 2007, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a conclu que ces deux vaccins avaient de bons profils d'innocuité.<sup>22</sup> En décembre 2008, le GACVS a examiné les données relatives au début de la surveillance après commercialisation du vaccin anti-PVH quadrivalent. Aucun rapport n'a suscité suffisamment de préoccupation pour qu'on modifie l'avis donné précédemment par le GACVS.<sup>23</sup>

### Contre-indications et précautions d'emploi

Les vaccins anti-PVH ne doivent pas être administrés aux personnes ayant présenté des réactions allergiques graves après une dose précédente du vaccin ou vis-à-vis d'un constituant du vaccin. Plusieurs pays recommandent de retarder la vaccination anti-PVH chez les sujets présentant un stade aigu d'une maladie grave. Rien ne permet de penser qu'il y ait un risque accru de syncope suite à la vaccination anti-PVH, mais les études après la mise sur le marché indiquent en général une augmentation des cas de syncope postvaccinale lors de la vaccination des adolescents. Il est donc recommandé de garder les personnes vaccinées en observation pendant 15 minutes après l'injection.

Les vaccins anti-PVH ne sont pas recommandés chez la femme enceinte. Le vaccin quadrivalent peut être administré aux femmes qui allaitent du fait que les données disponibles n'indiquent aucune préoccupation concernant son innocuité. On ne dispose pas de données relatives à l'innocuité du vaccin bivalent pour les femmes qui allaitent.

<sup>21</sup> Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(Suppl 1):S11–S17.

<sup>22</sup> See No. 28/29, 2007, pp. 252–259.

<sup>23</sup> See No. 5, 2009, pp. 37–40.

<sup>21</sup> Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(Suppl 1): S11–S17.

<sup>22</sup> See No. 28/29, 2007, pp. 252–259.

<sup>23</sup> See No. 5, 2009, pp. 37–40.

## Model projections on impact and cost-effectiveness of HPV vaccination

The population impact of HPV vaccination programmes in preventing cervical precancerous lesions and cancer, abnormal cytology that requires follow-up and utilization of health-care services has been estimated for both vaccines, usually using models that consider a prototype vaccine with VLPs of HPV-16 and HPV-18. Models of the quadrivalent vaccine have also evaluated the impact on outcomes related to HPV-6 and HPV-11, including anogenital warts and low-grade cervical abnormalities.

Models predict that vaccination programmes for young adolescent females (defined as being roughly within the range of 10–13 years) will substantially reduce the incidence of cervical cancers associated with vaccine-related HPV types if coverage is high (>70%) and vaccine-induced protection lasts for  $\geq 10$  years. Considerable reductions in incidence may also be expected for the less frequent cancers of the vagina, vulva, anus, and head and neck associated with HPV-16 and HPV-18. Depending on assumptions related to vaccination and screening programmes, vaccination could reduce the lifetime risk of cervical cancer by 35–80%.

Models estimate that the reduction in the incidence of cervical cancer and mortality will be greatest in low-income and middle-income countries where there is no screening or only limited screening for cervical cancer. If vaccine uptake is highest in populations who are most likely to be screened later in life, reductions in cervical cancer attributed to vaccination may be less than expected because the diseases prevented by vaccination would otherwise have been detected and treated.<sup>24</sup> Models also predict that vaccination with the quadrivalent vaccine will substantially reduce the incidence of anogenital warts, low-grade cervical abnormalities caused by HPV-6 and HPV-11 and, possibly, recurrent respiratory papillomatosis, if coverage is high and vaccine protection lasts for  $\geq 10$  years.

Since HPV vaccines are prophylactic, the largest impact of vaccination is expected to result from high coverage of young adolescent girls before first intercourse rather than from vaccinating older females, because a smaller proportion of older females would be naive to vaccine-related types before vaccination. Most models' predictions suggest that with either vaccine, male HPV vaccination will have a limited impact on the incidence of cervical cancer.<sup>24, 25, 26, 27</sup>

<sup>24</sup> Kim JJ et al. Modelling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 10):K76–K86.

<sup>25</sup> Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007, 97:1322–1328.

<sup>26</sup> Insinga RP et al. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*, 2007, 26:128–139.

<sup>27</sup> Barnabas RV et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e138.

## Modèles de projection des effets et du coût/efficacité de la vaccination anti-PVH

Les effets sur les populations des programmes de vaccination anti-PVH pour prévenir les lésions précancéreuses et les cancers du col utérin, une cytologie anormale nécessitant un suivi et le recours aux services de soins de santé ont été estimés pour les deux vaccins, en général à l'aide de modèles qui étudient un vaccin prototype constitué de particules de type viral du PVH 16 et du PVH 18. Les modèles du vaccin quadrivalent ont également évalué les effets de ce dernier sur les pathologies liées au PVH 6 et au PVH 11, notamment les condylomes ano-génitaux et les anomalies cervicales de bas grade.

Les modèles prévoient que les programmes de vaccination des jeunes adolescentes (définies comme ayant approximativement 10 à 13 ans) permettront de réduire nettement l'incidence des cancers du col associés aux types de PVH liés au vaccin si la couverture est élevée (>70%) et si la protection conférée par le vaccin dure au moins 10 ans. Des réductions d'incidence considérables peuvent également être escomptées pour les cancers moins fréquents du vagin, de la vulve, de l'anus, de la tête et du cou, associés au PVH 16 et au PVH 18. Selon les hypothèses retenues pour la vaccination et les programmes de dépistage, la vaccination pourrait permettre d'abaisser de 35 à 80% le risque de contracter un cancer du col utérin au cours de la vie.

Les modèles estiment que la réduction de l'incidence du cancer du col et de la mortalité sera plus importante dans les pays à revenu faible et intermédiaire, où il n'y a pas de dépistage ou seulement un dépistage très limité du cancer du col utérin. Si le recours au vaccin est le plus important dans des populations qui sont les plus susceptibles d'être dépistées par la suite, les réductions du nombre de cancers du col utérin imputables à la vaccination seront parfois inférieures à celles attendues, du fait que les maladies prévenues par la vaccination auront au demeurant été dépistées et traitées.<sup>24</sup> Les modèles permettent également de prévoir que la vaccination par le vaccin quadrivalent réduira nettement l'incidence des condylomes ano-génitaux, des anomalies cervicales de bas grade causées par le PVH 6 et le PVH 11 et, peut-être, de la papillomatose respiratoire récurrente si la couverture est élevée et que la protection conférée par le vaccin est d'au moins 10 ans.

Comme les vaccins anti-PVH sont des vaccins prophylactiques, les effets les plus importants de la vaccination devraient résulter d'une couverture élevée des jeunes adolescentes avant leur premier rapport, plutôt que de la vaccination des femmes plus âgées du fait qu'une proportion plus faible de femmes plus âgées seraient non exposées aux types liés au vaccin avant la vaccination. La plupart des prévisions établies par des modèles laissent à penser que la vaccination des hommes contre le PVH par l'un ou l'autre de ces vaccins aura un effet limité sur l'incidence du cancer du col utérin.<sup>24, 25, 26, 27</sup>

<sup>24</sup> Kim JJ, et al. Modelling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*, 2008, 26 (Suppl. 10): K76-K86.

<sup>25</sup> Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007, 97: 1322-1328.

<sup>26</sup> Insinga RP, et al. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*, 2007, 26: 128-139.

<sup>27</sup> Barnabas RV, et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e138.

Cost-effectiveness models rely on uncertain assumptions and parameters that may strongly influence results and thus should be interpreted cautiously. In general, models show that programmes that achieve high coverage in young adolescent girls may greatly reduce costs associated with cervical cancer screening, follow-up of abnormal screening tests, and diagnosis and treatment of precancers and cancer. A systematic review of articles published before August 2007 related to cost-effectiveness analyses of a wide range of HPV vaccination programmes compared with Pap smear screening was recently conducted. Based on the WHO guideline that compares incremental cost-effectiveness ratios with per capita gross domestic product (GDP), it was concluded that nationwide administration of HPV vaccine would be cost effective only in countries where GDP is high.<sup>28</sup> Several models indicate that HPV vaccination in low-income and middle-income countries where quality screening is not widespread may be cost effective if the cost per vaccinated girl (including 3 doses of vaccine and programmatic costs) is <US\$ 10–25 – that is, substantially lower than current costs in high-income countries.<sup>29</sup> In high-income settings, quadrivalent HPV vaccination is expected to reduce costs associated with the diagnosis and treatment of genital warts.

### WHO position on HPV vaccines

WHO recognizes the importance of cervical cancer and other HPV-related diseases as global public health problems and recommends that routine HPV vaccination should be included in national immunization programmes, provided that: prevention of cervical cancer or other HPV-related diseases, or both, constitutes a public health priority; vaccine introduction is programmatically feasible; sustainable financing can be secured; and the cost effectiveness of vaccination strategies in the country or region is considered.

HPV vaccines are most efficacious in females who are naive to vaccine-related HPV types; therefore, the primary target population should be selected based on data on the age of initiation of sexual activity and the feasibility of reaching young adolescent girls through schools, health-care facilities or community-based settings. The primary target population is likely to be girls within the age range of 9 or 10 years through to 13 years.<sup>30, 31</sup>

Les modèles de coût/efficacité reposent sur des hypothèses incertaines et des paramètres qui peuvent influencer fortement sur les résultats, et doivent donc être interprétés avec prudence. En général, ces modèles montrent que les programmes qui parviennent à obtenir une couverture élevée des jeunes adolescentes permettent de réduire considérablement les coûts associés au dépistage du cancer du col, au suivi des femmes présentant un dépistage anormal et au diagnostic et au traitement des lésions précancéreuses et des cancers. Un examen systématique des articles publiés avant août 2007 concernant les analyses de coût-efficacité d'un large éventail de programmes de vaccination anti-PVH par comparaison avec le dépistage au moyen du frottis Pap a été récemment mené. D'après les lignes directrices de l'OMS qui comparent la progression des rapports coût/efficacité au produit intérieur brut (PIB) par habitant, on en a conclu que l'administration à l'échelle nationale d'un vaccin anti-PVH ne serait rentable que dans les pays dont le PIB est élevé.<sup>28</sup> Plusieurs modèles indiquent que la vaccination anti-PVH dans des pays à revenu faible et intermédiaire où le dépistage de qualité n'est pas très répandu pourrait être rentable si le coût par jeune fille vaccinée (comprenant les 3 doses de vaccin et les dépenses programmatiques) était inférieur à US \$10-25 – c'est-à-dire nettement inférieur à ce qu'il est actuellement dans les pays à revenu élevé.<sup>29</sup> Dans ces derniers, on compte sur le fait que la vaccination par le vaccin anti-PVH quadrivalent va réduire les coûts associés au diagnostic et au traitement des condylomes génitaux.

### Position de l'OMS concernant les vaccins anti-PVH

L'OMS reconnaît l'importance du cancer du col utérin et des autres maladies liées au PVH en tant que problèmes de santé mondiaux et recommande d'inclure la vaccination systématique contre le PVH dans les programmes nationaux de vaccination pour autant que: la prévention du cancer du col utérin ou des autres maladies liées au PVH, ou les deux, soit une priorité de santé publique; l'introduction du vaccin soit faisable sur le plan programmatique; son financement puisse être assuré durablement; et que l'on prenne en considération le coût/efficacité des stratégies de vaccination dans le pays ou la région en question.

Les vaccins anti-PVH sont plus efficaces chez les femmes non exposées aux types de PVH liés au vaccin; par conséquent, la première population cible doit être choisie en fonction des données relatives à l'âge du début de l'activité sexuelle et de la possibilité d'avoir accès aux jeunes adolescentes à travers les écoles, les établissements de soins de santé ou les groupes communautaires. Il est probable que la première population cible soit constituée par les filles dont l'âge se situe entre 9 ou 10 ans et 13 ans.<sup>30, 31</sup>

<sup>28</sup> Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*, 2008, 26:6258–6265.

<sup>29</sup> Goldie SJ et al. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive Health Matters*, 2008, 16:86–96.

<sup>30</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Adol\\_girls.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf); accessed April 2009).

<sup>31</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support administration of quadrivalent HPV vaccine to young adolescent girls to prevent anogenital warts later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Warts.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Warts.pdf); accessed April 2009).

<sup>28</sup> Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*, 2008, 26: 6258-6265.

<sup>29</sup> Goldie SJ, et al. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive Health Matters*, 2008, 16: 86-96.

<sup>30</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Adol\\_girls.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf), consulté en avril 2009).

<sup>31</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support administration of quadrivalent HPV vaccine to young adolescent girls to prevent anogenital warts later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Warts.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Warts.pdf), consulté en avril 2009).

Programmes introduced to prevent cervical cancer should initially prioritize high coverage in the primary target population of young adolescent girls. Vaccination of secondary target populations of older adolescent females or young women is recommended only if this is feasible, affordable, cost effective, does not divert resources from vaccinating the primary target population or effective cervical cancer screening programmes, and if a significant proportion of the secondary target population is likely to be naive to vaccine-related HPV types. HPV vaccination of males is not recommended because vaccination strategies that achieve high coverage (>70%) in the primary target population of young adolescent girls are expected to be more cost effective in reducing cervical cancer than including the vaccination of males.<sup>32</sup>

Data on the safety of HPV vaccination in pregnancy are limited, and HPV vaccination of pregnant women should be avoided. However, no adverse events causally associated with the vaccine have been observed in mothers or their offspring following inadvertent vaccination during pregnancy. Data do not indicate that any safety concerns have arisen following administration of the quadrivalent HPV vaccine to lactating females. Corresponding safety information is not available for the bivalent vaccine. Selecting target ages for HPV vaccination that usually precede the onset of sexual activity reduces the likelihood of inadvertently vaccinating pregnant or lactating females.

Little information is available on the safety and immunogenicity of HPV vaccines in people who are immunocompromised due to medications or diseases. Although the immunogenicity and efficacy of HPV vaccines may be reduced in HIV-infected females, the potential benefit of vaccination in this group is particularly great owing to their increased risk of HPV-related disease, including cervical cancer. Most target populations for HPV immunization are likely to include a few HIV-infected individuals, even in areas with a relatively low prevalence of HIV. Concerns about safety or reduced efficacy among females who may be infected with HIV should not defer the initiation of large-scale HPV immunization. HIV testing should not be a prerequisite before routine HPV immunization.<sup>33</sup>

Both vaccines should be administered according to their manufacturer's specifications, schedules and advice on interrupted schedules. Clinical efficacy trials for both vaccines demonstrate that protection lasts for at

Les programmes introduits pour prévenir le cancer du col utérin doivent au début accorder la priorité au fait d'obtenir une couverture élevée dans la population cible importante des jeunes adolescentes. La vaccination des populations cibles secondaires que sont les adolescentes plus âgées ou les jeunes femmes n'est recommandée que si elle est faisable, d'un coût abordable, d'un bon rapport coût/efficacité, ne détourne pas des ressources destinées à la vaccination de la première population cible ou à des programmes efficaces de dépistage du cancer du col, et si une proportion importante de cette population cible secondaire a des chances d'être non exposée aux types du PVH liés au vaccin. La vaccination des hommes n'est pas recommandée parce que les stratégies vaccinales qui permettent d'obtenir une couverture élevée (>70%) dans la première population cible des jeunes adolescentes devraient avoir un meilleur rapport coût/efficacité pour réduire le cancer du col que le fait d'inclure la vaccination des hommes.<sup>32</sup>

Les données relatives à l'innocuité de la vaccination anti-PVH pendant la grossesse sont limitées et on évitera donc de vacciner les femmes enceintes. Toutefois, aucune manifestation indésirable associée au vaccin n'a été observée chez des mères ou leurs enfants suite à une vaccination effectuée par mégarde au cours de la grossesse. Les données n'indiquent pas que des préoccupations relatives à l'innocuité aient été suscitées par l'administration du vaccin anti-PVH quadrivalent à des femmes qui allaitaient. Les données correspondantes relatives à l'innocuité ne sont pas disponibles pour le vaccin bivalent. Le fait de choisir pour la vaccination anti-PVH des âges cibles qui précèdent en général le début de l'activité sexuelle réduit la probabilité de vacciner par mégarde des femmes enceintes ou qui allaitent.

On dispose de peu d'informations sur l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins anti-PVH chez les personnes immunodéprimées suite à des traitements ou des maladies. Bien que l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins anti-PVH puissent être réduites chez les femmes infectées par le VIH, l'avantage potentiel de la vaccination dans ce groupe est particulièrement important en raison de leur risque accru de maladies liées au PVH, y compris le cancer du col. La plupart des populations cibles de la vaccination anti-PVH sont susceptibles d'inclure quelques sujets infectés par le VIH, même dans les zones où la prévalence du VIH est relativement faible. Les préoccupations relatives à l'innocuité ou à l'efficacité réduite du vaccin chez les femmes infectées par le VIH ne doivent pas retarder la mise en route de la vaccination anti-PVH à grande échelle. Le dépistage du VIH ne doit pas être une condition préalable à la vaccination systématique contre le PVH.<sup>33</sup>

Les deux vaccins doivent être administrés conformément aux spécifications, calendriers et conseils de leurs fabricants relatifs aux interruptions desdits calendriers. Les essais d'efficacité clinique des deux vaccins ont démontré qu'ils confèrent une

<sup>32</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of young males to reduce risk of female cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Males.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Males.pdf); accessed April 2009).

<sup>33</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of HIV-infected young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_HIV.pdf); accessed April 2009).

<sup>32</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of young males to reduce risk of female cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Males.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Males.pdf); consulté en avril 2009).

<sup>33</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of HIV-infected young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_HIV.pdf); consulté en avril 2009).

least 5 years. A need for booster doses has not been established.<sup>34</sup>

In settings where both HPV vaccines are marketed, the choice between the 2 should be based on the assessment of a number of factors, including the scale of the prevailing HPV problem (cervical cancer, other anogenital cancers, or anogenital warts); the population for whom the vaccine has been approved (girls aged 9 or 10 years through to 13 years, or older females, women, and/or males); delivery strategies; data on vaccine efficacy against HPV-related diseases; and safety in specific sub-populations eligible for vaccination. The data available to decision-makers differ by vaccine. Decision-makers should also consider unique product characteristics, such as price, supply and cold-chain requirements.

Data are not available on the safety, immunogenicity or efficacy of the 2 marketed HPV vaccines when used interchangeably. These vaccines have different characteristics, components and indications, and in settings where both may be marketed, every effort should be taken to administer the same vaccine for all 3 doses. However, if the vaccine used for prior doses is unknown or unavailable, either of the marketed HPV vaccines can be administered to complete the schedule.

Both HPV vaccines are non-live and non-infectious and can be co-administered with other non-live and live vaccines using separate syringes and different injection sites.

Several delivery strategies are possible. Countries should use approaches that are compatible with their delivery infrastructure and cold-chain capacity; are affordable, cost-effective and sustainable; and that achieve the highest possible coverage. In several countries, school-based delivery appears promising. If countries consider phased introduction, priority should be given to strategies that include populations who are likely to have less access to screening for cervical cancer later in life.

HPV vaccines should be introduced as part of a coordinated strategy to prevent cervical cancer and other HPV-related diseases. This strategy should include education about reducing behaviours that increase the risk of acquiring HPV infection, and information about the diagnosis and treatment of precancerous lesions and cancer. Also, the introduction of HPV vaccine should not undermine or divert funding from effective screening programmes for cervical cancer. HPV vaccination is a primary prevention tool and does not eliminate the need for screening later in life, since HPV types other than 16 and 18 cause up to 30% of all cases of cervical cancer. Opportunities to link the introduction of HPV

protection pendant au moins 5 ans. La nécessité de doses de rappel n'a pas été établie.<sup>34</sup>

Dans les endroits où les vaccins anti-PVH sont commercialisés, le choix entre les deux doit être basé sur l'évaluation d'un certain nombre de facteurs, notamment sur l'ampleur du problème dominant lié au PVH (cancer du col utérin, autres cancers ano-génitaux ou condylomes ano-génitaux), la population pour laquelle le vaccin a été approuvé (filles entre 9-10 ans et 13 ans ou jeunes femmes plus âgées, femmes et/ou hommes), les stratégies d'administration, les données relatives à l'efficacité du vaccin contre les maladies liées au PVH et sur l'innocuité de celui-ci dans des sous-populations particulières remplissant les conditions pour être vaccinées. Les données dont disposent les décideurs diffèrent selon le vaccin. Ceux-ci doivent également tenir compte des caractéristiques propres à chaque produit telles que le prix, l'approvisionnement et les besoins en chaîne du froid.

On ne dispose pas de données relatives à l'innocuité, à l'immunogénicité ou à l'efficacité des 2 vaccins anti-PVH commercialisés utilisés de manière interchangeable. Ces vaccins présentent des caractéristiques, des constituants et des indications différents et, dans les endroits où les deux sont commercialisés, on s'efforcera par tous les moyens d'administrer les 3 doses du même vaccin. Toutefois, si le vaccin utilisé pour les premières doses n'est pas connu ou n'est plus disponible, on pourra administrer n'importe lequel des deux pour compléter la vaccination.

Les deux vaccins anti-PVH sont des vaccins non vivants et non infectieux et peuvent être administrés conjointement avec d'autres vaccins non vivants et vivants en utilisant des seringues et des points d'injection différents.

Plusieurs stratégies d'administration sont possibles. Les pays doivent adopter les stratégies qui sont compatibles avec leur infrastructure d'administration et la capacité de la chaîne du froid; sont d'un coût abordable, présentent un bon coût/efficacité et sont durables; et qui permettent d'obtenir la couverture la plus élevée possible. Dans plusieurs pays, l'administration en milieu scolaire semble prometteuse. Si les pays envisagent une introduction progressive, la priorité doit être accordée aux stratégies qui englobent les populations les moins susceptibles d'avoir accès au dépistage du cancer du col ultérieurement.

Les vaccins anti-PVH doivent être introduits dans le cadre d'une stratégie coordonnée visant à prévenir le cancer du col utérin et d'autres maladies liées au PVH. Cette stratégie doit comprendre un volet éducation portant sur le fait de réduire les comportements qui augmentent le risque de contracter une infection à PVH et donnant des informations sur le diagnostic et le traitement des lésions précancéreuses et des cancers. De plus, l'introduction du vaccin anti-PVH ne doit pas amoindrir ni détourner un financement destiné à des programmes efficaces de dépistage du cancer du col. La vaccination anti-PVH est un outil de prévention primaire et ne supprime pas la nécessité du dépistage ultérieur au cours de la vie, puisque des types de PVH autres que le 16 et le 18 provoquent jusqu'à 30% des cas

<sup>34</sup> Conclusion: Low quality of scientific evidence that a booster dose of HPV vaccine is not required to ensure long term protection against cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Booster.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Booster.pdf); accessed April 2009).

<sup>34</sup> Conclusion: Low quality of scientific evidence that a booster dose of HPV vaccine is not required to ensure long term protection against cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Booster.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Booster.pdf); consulté en avril 2009).

---

vaccine to other programmes targeting young people should be sought (for example, through adolescent health services). However, vaccination should not be deferred in countries because at least 1 of these interventions cannot be implemented at the time when vaccination could be introduced.

After HPV vaccination programmes are introduced, coverage by individual, age and district should be measured and records retained for the long term. As with the introduction of any new vaccine, arrangements should be in place to monitor safety. Countries should consider establishing sentinel surveillance to monitor the impact of vaccination on the prevalence of HPV types, the incidence of cervical abnormalities and precancerous lesions, the incidence of and mortality from invasive cancer, and the incidence of anogenital warts. Measuring the impact of vaccination on precancerous lesions and cervical cancer will require monitoring for decades.

Educational messages and notification, approval, or consent of patients or parents should be tailored to local cultural contexts and the information needs of various audiences, including those who are targeted for vaccination, their parents or guardians, educators, community leaders and health-care providers. Messages should emphasize that HPV vaccines do not cure cancer; they prevent some, but not all, HPV-related cancers; they are most effective when given before the onset of sexual activity; they require 3 doses; they are not recommended for pregnant females; and they will not prevent HIV infection, other sexually transmitted infections or pregnancy.

Messages about quadrivalent vaccine programmes could include information about the benefits of preventing genital warts. Vaccinees should be advised to seek cervical cancer screening later in life. Because public knowledge about cervical cancer and its association with HPV is limited in many countries, community education campaigns about cervical cancer and HPV are recommended as a strategy for increasing vaccine acceptance. ■

---

## **WHO Strategic Advisory Group of Experts on immunization: request for nominations**

WHO is soliciting proposals for nominations for current and future vacancies on its Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization. Nominations for members from all regions should be submitted by 30 May 2009. Nominations are particularly solicited from the WHO African, South-East Asia and European region. Nominations will then be reviewed by the SAGE membership selection panel, which will propose the selection of nominees for appointment by the WHO Director-General for vacant seats. The selection panel will also propose the pre-selection of other nominees

de cancer du col. Des occasions de relier l'introduction du vaccin anti-PVH à d'autres programmes ciblant les jeunes gens doivent être recherchées (par exemple par le biais des services de santé destinés aux adolescents). Cependant, la vaccination ne doit pas être reportée dans les pays du fait qu'une de ces interventions au moins ne peut être mise en œuvre au moment où la vaccination pourrait être introduite.

Après que les programmes de vaccination anti-PVH ont été introduits, la couverture par individu, par âge et par district devra être mesurée et consignée dans des dossiers pour le long terme. Comme pour l'introduction de n'importe quel nouveau vaccin, des dispositions doivent être en place pour surveiller son efficacité. Les pays doivent envisager d'établir une surveillance sentinelle pour surveiller les effets de la vaccination sur la prévalence des types de PVH, l'incidence des anomalies cervicales et des lésions précancéreuses, l'incidence du cancer invasif et la mortalité de ce dernier, ainsi que l'incidence des condylomes ano-génitaux. La mesure des effets de la vaccination sur les lésions précancéreuses et sur le cancer du col nécessitera une surveillance s'étendant sur des décennies.

Les messages pédagogiques et la notification, l'accord ou le consentement des malades ou des parents doivent être adaptés aux contextes culturels locaux et aux besoins d'information des divers publics, y compris ceux qui sont ciblés pour la vaccination, leurs parents ou tuteurs, éducateurs, chefs communautaires et prestataires de soins de santé. Les messages doivent souligner que les vaccins anti-PVH ne guérissent pas le cancer; qu'ils en préviennent certains, mais pas tous; qu'ils sont plus efficaces lorsqu'ils sont administrés avant le début de l'activité sexuelle; qu'ils s'administrent en 3 doses; qu'ils ne sont pas recommandés chez la femme enceinte; et qu'ils n'empêcheront pas une infection par le VIH, d'autres infections sexuellement transmises ni une grossesse.

Les messages relatifs aux programmes faisant appel au vaccin quadrivalent pourraient inclure des informations sur les avantages qu'il y a à prévenir les condylomes génitaux. Il convient de conseiller aux personnes vaccinées de faire faire un dépistage du cancer du col ultérieurement dans leur vie. Du fait que dans de nombreux pays le grand public connaisse assez peu le cancer du col et de son association au PVH, des campagnes d'éducation communautaire sur le cancer du col utérin et le PVH sont recommandées comme stratégie permettant d'accroître l'acceptation de ce vaccin. ■

---

## **Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS sur la vaccination: appel aux nominations**

L'OMS sollicite des propositions de nominations concernant des postes à pourvoir pour son Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination. Le poste d'un membre de la Région Europe de l'OMS sera bientôt vacant et les nominations pour ce poste doivent être soumises pour le 30 mai 2009 au plus tard. Les candidatures sont particulièrement sollicitées pour des experts provenant des Régions Afrique, Asie du Sud-Est et Europe de l'OMS. Les candidatures seront étudiées par le comité de sélection des membres de SAGE qui proposera une sélection de candidats au Directeur Général de l'OMS afin de combler les postes vacants. Le comité de sélection proposera



to be appointed when other seats will become vacant.

SAGE is the principal advisory group to WHO for vaccines and immunization. SAGE reports directly to the Director-General and advises WHO on overall global policies and strategies, ranging from vaccine and technology research and development, to delivery of immunization and its linkages with other health interventions. Its remit is not restricted to childhood and immunization but extends to all vaccine-preventable diseases as well as all age groups.<sup>1</sup>

Members are acknowledged experts with an outstanding record of achievement in their own field and an understanding of the immunization issues covered by the committee. Appointment of members is made by the Director-General upon the proposal of an external selection panel. Consideration will be given to ensuring appropriate geographical representation and gender balance.

Instructions for nominations are available at the following link: [http://www.who.int/immunization/sage\\_nominations/en/index.html](http://www.who.int/immunization/sage_nominations/en/index.html) ■

<sup>1</sup> See <http://www.who.int/immunization/sage/en/>

aussi des sélections de candidats pour des sièges devenant vacants dans le futur.

SAGE est le principal groupe consultatif de l'OMS pour les vaccins et la vaccination. SAGE rend directement compte au Directeur-Général et conseille l'OMS sur les stratégies et politiques mondiales de vaccination, allant de la recherche et du développement à l'administration des vaccins, y compris les liens avec d'autres interventions en matière de santé. Le mandat du groupe n'est pas limité à la vaccination des enfants. Il s'étend à toutes les maladies évitables par la vaccination et à toutes les tranches d'âge.<sup>1</sup>

Les membres du groupe sont des experts reconnus pour leurs accomplissements exceptionnels dans leurs domaines respectifs et possédant une bonne compréhension de l'ensemble de sujets couverts par le groupe. Les membres sont désignés par le Directeur Général, suite aux recommandations d'un comité externe de sélection. La représentation géographique et la parité hommes-femmes sont traitées de manière équitable.

Les instructions concernant les nominations peuvent être consultées à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/sage\\_nominations/en/index.html](http://www.who.int/immunization/sage_nominations/en/index.html). ■

<sup>1</sup> Voir <http://www.who.int/immunization/sage/en/>

## WHO web sites on infectious diseases Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Avian influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/</a>	Grippe aviaire
Buruli ulcer	<a href="http://www.who.int/gtb-buruli">http://www.who.int/gtb-buruli</a>	Ulcère de Buruli
Child and adolescent health and development	<a href="http://www.who.int/child_adolescent_health/en/">http://www.who.int/child_adolescent_health/en/</a>	Santé et développement des enfants et des adolescents
Cholera	<a href="http://www.who.int/cholera/">http://www.who.int/cholera/</a>	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	<a href="http://www.who.int/csr/deliberateagents/">http://www.who.int/csr/deliberateagents/</a>	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	<a href="http://www.who.int/denguenet">http://www.who.int/denguenet</a>	Dengue (DengueNet)
Epidemic and pandemic surveillance and response	<a href="http://www.who.int/csr/en/">http://www.who.int/csr/en/</a>	Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie
Eradication/elimination programmes	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-news/">http://www.who.int/infectious-disease-news/</a>	Programmes d'éradication/élimination
Filariasis	<a href="http://www.filaria.org">http://www.filaria.org</a>	Filariose
Geographical information systems (GIS)	<a href="http://www.who.int/csr/mapping/">http://www.who.int/csr/mapping/</a>	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	<a href="http://globalatlas.who.int">http://globalatlas.who.int</a>	Atlas mondial des maladies infectieuses
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	<a href="http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/">http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/</a>	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	<a href="http://www.who.int/topics">http://www.who.int/topics</a>	La santé de A à Z
Influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/</a>	Grippe
Influenza network (FluNet)	<a href="http://www.who.int/flunet">http://www.who.int/flunet</a>	Réseau grippe (FluNet)
International Health Regulations	<a href="http://www.who.int/csr/ihr/en/">http://www.who.int/csr/ihr/en/</a>	Règlement sanitaire international
International travel and health	<a href="http://www.who.int/ith/">http://www.who.int/ith/</a>	Voyages internationaux et santé
Intestinal parasites	<a href="http://www.who.int/wormcontrol/">http://www.who.int/wormcontrol/</a>	Parasites intestinaux
Leishmaniasis	<a href="http://www.who.int/leishmaniasis">http://www.who.int/leishmaniasis</a>	Leishmaniose
Leprosy	<a href="http://www.who.int/lep/">http://www.who.int/lep/</a>	Lèpre
Lymphatic filariasis	<a href="http://www.who.int/lymphatic_filariaisis/en/">http://www.who.int/lymphatic_filariaisis/en/</a>	Filariose lymphatique
Malaria	<a href="http://www.who.int/malaria">http://www.who.int/malaria</a>	Paludisme
Neglected tropical diseases	<a href="http://www.who.int/neglected_diseases/en/">http://www.who.int/neglected_diseases/en/</a>	Maladies tropicales négligées
Outbreaks news	<a href="http://www.who.int/csr/don">http://www.who.int/csr/don</a>	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	<a href="http://www.polioeradication.org/casecount.asp">http://www.polioeradication.org/casecount.asp</a>	Poliomyélite
Rabies network (RABNET)	<a href="http://www.who.int/rabies">http://www.who.int/rabies</a>	Réseau rage (RABNET)
Report on infectious diseases	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-report/">http://www.who.int/infectious-disease-report/</a>	Rapport sur les maladies infectieuses
Salmonella surveillance network	<a href="http://www.who.int/salmsurv">http://www.who.int/salmsurv</a>	Réseau de surveillance de la salmonellose
Smallpox	<a href="http://www.who.int/csr/disease/smallpox/">http://www.who.int/csr/disease/smallpox/</a>	Variole
Schistosomiasis	<a href="http://www.schisto.org">http://www.schisto.org</a>	Schistosomiase
Tropical disease research	<a href="http://www.who.int/tdr/">http://www.who.int/tdr/</a>	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	<a href="http://www.who.int/tb/">http://www.who.int/tb/</a> and/et <a href="http://www.stoptb.org">http://www.stoptb.org</a>	Tuberculose
Vaccines	<a href="http://www.who.int/immunization/en/">http://www.who.int/immunization/en/</a>	Vaccins
Weekly Epidemiological Record	<a href="http://www.who.int/wer/">http://www.who.int/wer/</a>	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	<a href="http://www.who.int/csr/ihr/lyon/en/index.html">http://www.who.int/csr/ihr/lyon/en/index.html</a>	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	<a href="http://www.who.int/whopes">http://www.who.int/whopes</a>	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis	<a href="http://wmc.who.int/">http://wmc.who.int/</a>	Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC)
Yellow fever	<a href="http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/">http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/</a>	Fèvre jaune